Aus dem Pathologischen Institut d. Universität Erlangen
Direktor: Professor Dr. Eugen Kirch.

Über tierexperimentelle Inhalation von Thomasmehl und die dabei beobachteten pathologisch-anatomischen Lungenveränderungen.

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexanders-
Universität Erlangen

vorgelegt von
Harry Krekel
Assistenzarzt aus Aumetz

Tag der mündlichen Prüfung 23. Mai 1935.

Druck P. Krempl, Schwandorf

Referent: Prof. Dr. Kirch

Dekan: Geheimrat Prof. Dr. Jamin

Im Jahre 1933 erschien aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen eine Inaugural-Dissertation von G. Potzler „Über die Thomasmehlpneumonie“. Diese Arbeit enthält alle bisherigen Erfahrungen, die in klinischer, pathologisch-anatomischer und statistischer Hinsicht über die Thomasmehlpneumonien gemacht werden konnten. Potzler erwähnt in seiner Arbeit zusammenfassend, daß die sog. Thomasmehlpneumonie in ihrem klinischen Verlaufe sich weitgehend wie eine sonstige typische Pneumonie verhält und daß sich pathologisch-anatomisch bisher keine Unterschiede zwischen einer Thomasmehlpneumonie und einer sonstigen Pneumonie feststellen ließen. Die Lösung der pathogenetischen Frage der Thomasmehlpneumonie, sowie die Entscheidung ob eine Thomasmehlpneumonie von einer spontanen Pneumonie sich durch irgendwelche histologische od. sonstige pathologisch-anatomische Zeichen abgrenzen läßt, muß der weiteren pathologisch-anatomischen Forschung vorbehalten bleiben.

Ende des Jahres 1931 bekam ich von meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor E. Kirch, auf meine Bitte hin in seinem Institut experimentell arbeiten zu dürfen, die Anregung tierexperimentelle Inhalation von Thomasmehl vorzunehmen und die dabei auftretenden pathologisch-anatomischen Lungenveränderungen eingehend zu studieren. Dabei erwartete ich, daß ich vielleicht auch über die ungelöste Frage der Pathogenese der Thomasmehlpneumonie einen Aufschluß finden könnte oder daß ein differentialdiagnostisches Zeichen, welches die Thomasmehlpneumonie von der gewöhnlichen Pneumonie unterscheiden könnte, zu entdecken wäre. Im Winter 1931 begann ich mit diesen Versuchen und so kommt es, daß meine Versuchsarbeiten bereits in der Potzler'schen Arbeit erwähnt sind. Alle diese Versuche führte ich in meinen klinischen Semestern durch, wodurch es erklärlich ist, daß ich die Versuche kurz vor und während meiner ärztlichen Prüfung im Herbst 1933 unterbrechen mußte. Nach bestandenem Examen trat ich eine Medizinal-Praktikantenstelle außerhalb Erlangens an, sodaß mir eine weitere Fortführung der experimentellen Versuche leider nicht mehr möglich war.

Vor Beginn der experimentellen Arbeit mußten erst die auf diesem Gebiete einschlägigen, bereits in der Literatur beschriebenen Tierversuche zusammengestellt werden und auf Grund der daraus gewonnenen Erfahrungen konnte ich neue Wege bei meinen Tierversuchen gehen.

Lubenau stellte 1907 Versuche mit Thomasmehl an, wobei er unter Zuhilfenahme einer besonderen Apparatur Tiere Thomas-

mehl inhalieren ließ. Dabei starben unter 4 Tieren 2 an multipler Bronchopneumonie. Er schreibt selbst „es überwogen gewöhnlich die Bronchopneumonien, obwohl auch neben den bronchopneumonischen Herden ganze Lappen grau infiltriert waren.“ Die Tiere gingen größtenteils schon am 3. oder 4. Tag nach der Exposition zugrunde. „Chronische Veränderungen, wie bei den Pneumonokoniosen wurden dabei immer gefunden.“ Lubenau widerspricht dann der Ansicht Arnolds, daß die akuten entzündlichen Prozesse in den Lungen, die nach Staubinhalationen ganz allgemein auftreten, alle als akzessorische Veränderungen anzusehen seien, indem Lubenau ausführt, daß es gewisse Staubarten gäbe, darunter vor allem das Thomasmehl, für welche die Erzeugung von akuten Lungenentzündungen direkt charakteristisch sei.

Weiterhin stellte Enderlen derartige Versuche an. Er kam zu folgenden Befunden: Interstitielle Entzündung, nebenbei zeitweiliger Ausschluß einzelner Alveolargruppen von ihrer Funktion. Kruppöse Pneumonie wurde experimentell nicht erreicht, selbst dann nicht, als einem Kaninchen nach der Inhalation Pneumoniesaft in die Trachea injiziert wurde. Enderlen sah daher, wie er selbst sagt, von einer nachfolgenden Inhalation mit Fränkel-Weichselbaumschen Kokken ab, weil bei derselben nach seiner Meinung noch weniger Keime auf die Lungenoberfläche kämen als bei der trachealen Injektion.

Zu dieser Annahme Enderlens möchte ich schon an dieser Stelle bemerken, daß es wohl durchaus nicht auf die Menge von Pneumokokken ankommt, die auf die Lungenoberfläche gelangen müssen, um eine Pneumonie zu erzeugen, sondern daß es sich nur um einen Infekt durch Pneumokokken oder auch durch sonstige Erreger beim Zustandekommen einer Pneumonie handeln muß; zumal der Infektionsweg beim Entstehen einer Pneumonie ja grundsätzlich durchaus noch nicht geklärt ist. Bezüglich der Entstehungsweise der Thomasmehlpneumonie glaubt Enderlen annehmen zu dürfen, daß das Thomasmehl sowohl mechanisch vermöge seiner spitzen Bestandteile als auch chemisch mittels des kaustischen Kalkes das Lungengewebe schädige und damit den Pneumokokken einen günstigen Boden zur Vermehrung vorbereite.

In diesem Zusammenhang interessieren hier noch Versuche über künstliche Erzeugung von Pneumonien bei Mehrschweinchen wie sie von Parker und Pappenheimer angestellt wurden. Sie konnten nach genauen experimentellen Versuchen feststellen, daß Tiere, denen lebende Pneumokokken intratracheal injiziert werden nur geringe Veränderungen aufweisen, von denen sie sich erholen doch können sie später auch an einer Septikämie ohne Pneumonie zugrunde gehen.

J. Loeb stellte auch Versuche mit Thomasmehl an, bei denen er Kaninchen 1—5 Monate hindurch Thomasmehl einatmen ließ. Loeb gibt die Art, wie er die Inhalation vornahm, nicht

genauer an. Bei der Untersuchung der Organe kam er zu folgenden Schlüssen. Die bei Kaninchen durch Inhalation von Thomasmehl verursachten Pneumonien sind nicht durch Bakterien, sondern durch mechanische Wirkungen des Staubes (Thomasmehl-Thomasschlackenstaub) bedingt. Es finden sich in den Alveolen mit Staub gefüllte, lymphoide, epitheliale und gelegentlich auch vielkernige Zellen, meist wenig feinkörniges Fibrin. In Trachea und Bronchien Injektion, Schwellung, Trübung und Verdickung der Schleimhaut, Alveolarwände unverändert, verdickt oder auch verdünnt. Regelmäßig Proliferationsvorgänge an den epithelialen Gebilden. 66 % der Versuchstiere gingen infolge pneumonischer Affekte zugrunde. Dabei schreibt Loeb nichts von kruppösen Pneumonien. Die Bedenklichkeit der bei Thomasmüllern beobachteten Pneumonien, die auffallend schweren subjektiven Erscheinungen bald nach Beginn der Krankheit und die frühzeitig eintretenden Kollapserscheinungen dürften als Intoxikationserscheinungen aufzufassen sein (Resorption des Eisens). In den pneumonischen bzw. Stauungsprozessen darbietenden Lungen von den Kaninchen obiger Versuchsreihe sind Riesenzellen regelmäßig in mehr oder weniger großer Anzahl vorhanden.

Überblickt man die Ergebnisse dieser tierexperimentellen Arbeiten, so kann man folgende Schlüsse daraus ziehen:

1. Es ist bisher noch nicht gelungen, im Tierexperiment nach Inhalation von Thomasmehl eine kruppöse Pneumonie, wie sie bei Kleintieren an sich durchaus vorkommen kann, zu erzeugen.
2. Es ist noch kein differentialdiagnostisches Zeichen gefunden worden, welches eine klare Trennung einer Thomasmehlpneumonie von einer gewöhnlichen Pneumonie zuließe.
3. Ein einziges Mal ist es bisher versucht worden, neben der Staubinhalation auch noch einen für die Entstehung einer Pneumonie notwendigen Infekt zu setzen. Dies tat Enderlen, indem er einem Tier nach der Staubinhalation Pneumoniesaft in die Trachea injizierte. Der Versuch mißlang.

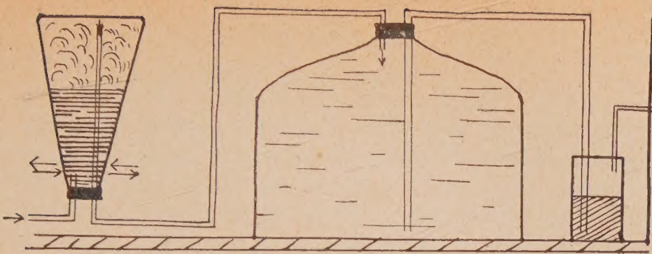
Auf Grund dieser Erfahrungen entschloß ich mich, bei meinen Versuchen neue Wege zu gehen. Dabei ging ich von der ganz einfachen Überlegung aus, die Tierexperimente in allen ihren Gegebenheiten möglichst analog den menschlichen Verhältnissen zu gestalten. Denn es war mir klar, daß gerade bei derartigen experimentellen Arbeiten die vorhandenen Fehlerquellen außerordentlich groß sein müssen und will man auf Grund der gewonnenen Resultate dennoch Schlüsse ziehen, so müssen diese Fehlerquellen weitgehendst ausgeschaltet werden. Wie schwierig es ist, dies durchzuführen bzw. wie beschränkt dies immer nur gelingen kann, ist mir im Verlaufe der Versuchsarbeiten immer mehr klar geworden. Dabei ist noch ganz abzusehen von der Tatsache, daß sich die Resultate aus den Tierexperimenten nicht auch für den Menschen als

gleichgeltend hinstellen lassen. Mein leitender Gedanke war also im Tierexperiment weitgehend analoge Verhältnisse herzustellen, wie sie auch der Mensch, der an einer Thomasmehlpneumonie erkrankt und stirbt, durchzumachen hat. Zu diesem Zwecke besichtigte ich erst einmal eine Thomasmühle und zwar die der Maxhütte in Rosenberg Opf., von der ich auch in liebenswürdiger Weise das Thomasmehl für meine Versuche zur Verfügung gestellt bekam.

Die moderne Thomasmühle stellt rein mühlentechnisch schon einen großen Fortschritt dar im Vergleich zu den Mühlen vor etwa 20 Jahren, in denen es noch zu einer geradezu ungeheueren Staubentwicklung kam und damit natürlich auch zu äußerst zahlreichen Erkrankungen. Dazu kommen in den modernen Thomasmühlen die gesetzlich vorgeschriebenen Entstaubungsanlagen mit Exhaustoren und der direkte Schutz des gefährdeten Arbeiters durch Staubmasken. Die Hauptstellen der Staubentwicklung sind heute zwei Punkte in der Mühle. Das ist einmal oben in der Mühle ein eiserner Rost, auf dem die etwa brikettgroßen Stücke der Thomasschlacke mit dem schweren Eisenhammer von etwa 2—3 Arbeitern zerkleinert werden, um den Rost passieren zu können. Andererseits staubt es stark unten in der Mühle an der Abfüllungsstelle, wo das fertige Thomasmehl, wie bei einer Dreschmaschine in Säcke abgefüllt wird. Hier sind im Durchschnitt auch wieder 2 Arbeiter tätig. Zwei weitere Arbeiter werden den Betrieb einer modernen Thomasmühle, wie ihn die in Rosenberg darstellt, ohne weiteres aufrecht erhalten können. So kommt es, daß bei relativ geringem Personal und bei relativ geringer Staubentwicklung, sowie dank der guten Abwehrmaßnahmen gegen zu starke Staubentwicklung und Staubeinwirkung heute die Thomasmehlpneumonie relativ selten geworden ist. Die entwickelte Staubdichte selbst in einem so modernen Betriebe ist aber immerhin noch so stark, daß man sie etwa mit der Staubdichte in einer gewöhnlichen Mühle gleichsetzen kann. Dieser Punkt interessierte mich für meine Arbeiten am allermeisten.

Nun war es mein Bestreben, bei den Tierversuchen, zu denen ich ausschließlich Meerschweinchen verwandte, die Tiere in etwa die gleiche Staubdichte von demselben Staub zu setzen, wie sie oben beschrieben wurde. Die Zeitdauer der Exposition (Inhalationsdauer) konnte beliebig gewählt werden. An und für sich mußten schon wenige Stunden der Staubinhalation genügen, um beim Tier eine Reaktion hervorzurufen, denn es ist bekannt, daß manche Thomasmüller schon am 2. oder 3. Tag ihres Aufenthaltes in dem Staub erkrankten. Andererseits aber arbeiteten Thomasmüller Jahre hindurch in dem Staub ohne zu erkranken. Das Tierexperiment mußte also so gestaltet werden, daß sowohl lange als auch kurze Inhalationszeiten beobachtet wurden.

Zur Durchführung solcher Versuche baute ich mir eine geeignete Apparatur, die ich schematisch in nachfolgender Skizze wiedergebe.



Ein umgekehrt befestigter Erlenmeyerkolben wird etwa zur Hälfte mit Thomasmehl gefüllt, die Öffnung am besten mit Gummipfropfen verschlossen. Durch diesen Pfropfen führen zwei gebogene Glasröhrchen. Ein kürzeres, welches gleich nach dem Gummipfropfen nach innen zu frei im Staub endet. Ein längeres, welches mit seiner Öffnung im Inneren des Kolbens weit über das Staubniveau hinausragt. Die äußere Öffnung der längeren Glasröhre führt mit einer Schlauchverbindung in eine genügend große Glasglocke, unter der die Tiere untergebracht werden. Dieses Stück mündet oben frei in der Glasglocke. Nun führt wiederum ein längeres Glasröhrchen vom Boden der Glasglocke durch die obere Glasglockenöffnung, welche zweckmäßig wieder durch einen Gummipfropfen gebildet wird, nach außen und verläuft weiter zu einem Reinigungsgefäß, in dem sich Wasser befindet und das in seiner Anordnung aus der Skizze klar ersichtlich ist. Die Glasglocke muß auf ihrer Unterlage fest und luftdicht stehen. Dies geschieht am besten dadurch, daß man sie auf eine Glasplatte stellt und den ganzen Glasglockenrand mit Fett gegen die Unterlage abdichtet. Am Ende der gesamten Anlage befindet sich eine kräftige Wasserstrahlpumpe, welche durch ihre Saugwirkung Luft durch die ganze Anlage saugt. Der durchziehende Luftstrom erzeugt in dem Erlenmeyerkolben ein Aufwirbeln des darin befindlichen Thomasmehles. Dies geschieht allerdings nur dann, wenn der Erlenmeyerkolben dauernd gerüttelt wird, da sich sonst in dem sehr hygroskopischen Thomasmehl einfach ein runder Kanal bildet, durch den der Luftstrom hindurchstreicht, ohne irgendwelche Staubentwicklung. Das Schütteln des Erlenmeyerkolbens geschieht am besten mit einer einfachen Rüttelvorrichtung (in der Zeichnung angedeutet durch Pfeile) die man sich schon mit einem exzentrischen Rad, welches man auf einen kleinen Elektromotor aufsetzt, herstellen kann. Der aufgewirbelte Staub wird nun vom Luftstrom weiterbefördert in die Glasglocke, unter der die Tiere untergebracht sind. Von hier aus geht es weiter zur Reinigungsflasche. Mit einer derartigen Vorrichtung ist es möglich, sich in der Glasglocke eine beliebige Staubdichte zu erzeugen. Diese Regulierung ist jederzeit möglich, einerseits durch schwächeren oder stärkeren Luftstrom, den man durch die Anlage führt, andererseits aber durch mehr oder weniger starkes Rütteln des Erlenmeyerkolbens. Selbstverständlich bedarf eine

derartige Anlage der dauernden Überwachung und öfteren Reinigung, denn es kommt nur allzuleicht zu einer Verstopfung der einzelnen Verbindungsröhren und damit zu allerlei unerwünschten Störungen, vor allem durch die andauernde Saugwirkung.

Leider war es mir selbst zur Zeit meiner Versuche damals nicht möglich, meine Versuchstiere direkt in einer Thomasmühle unterzubringen, wie ich dies immer wollte. Für die weitere Anstellung derartiger Versuche wäre dieser Gedanke durchaus zu verwerten und es wäre dann auch die Möglichkeit gegeben, andere Tiere, wie etwa Kaninchen, Ratten, Katzen und Hunde ebenfalls bequem zu den Versuchszwecken zu benutzen.

Mit der oben beschriebenen Apparatur war es mir möglich, die Versuchstiere beliebige Zeit hindurch in jeder beliebigen Staubdichte unterzubringen.

Da nun in den Lungen von den an Thomasmehlpneumonie verstorbenen Arbeitern wie bei gewöhnlichen Lungenentzündungen Pneumokokken gefunden wurden, so mußte eine Infektion stattgefunden haben. Folglich mußte ich auch diesen Faktor in der Entstehung einer Thomasmehlpneumonie berücksichtigen und soweit dies möglich war, im Tierversuch nachahmen. Ich setzte daher einem Teil meiner Versuchstiere eine solche Infektion, und zwar versuchte ich dies mit Versprayung zu erreichen. Versprayt wurden flüssige, hochvirulente Pneumokokkenkulturen vom Typ III Fränkel-Weichselbaum und zwar erhielten Pneumokokkenkulturen sowohl Tiere, die Staub eingeatmet hatten, als auch zur Kontrolle der Wirkung solche Tiere, die keinen Staub eingeatmet hatten. Bei der Versprayung kam es mir durchaus nicht auf die Menge der Keime an, die etwa ein Tier inhalieren sollte, um an einer Pneumonie zu erkranken, sondern es erschien mir wesentlich überhaupt einen Infekt zu setzen, der mit Wahrscheinlichkeit auch beim Menschen zur Entstehung einer Pneumonie führen konnte. Die rein technische Durchführung der Versprayung gestaltete sich recht schwierig und ich konnte nur unter ausreichenden Schutzmaßnahmen für mich selbst die Versprayung vornehmen. Typ III Fränkel-Weichselbaum wurde deshalb verwendet, weil er erfahrungsgemäß am besten geeignet sein soll, bei Tieren eine Pneumonie hervorzurufen. Die hochvirulenten Kulturen bezog ich in flüssigem Zustande aus der Bakteriologischen Untersuchungsanstalt Erlangen. Ich möchte an dieser Stelle dem Vorstand dieser Anstalt, Herrn Professor v. Angerer, sowie dem Oberarzt der Anstalt, Herrn Professor Eckstein für die freundliche Überlassung der Kulturen und die eingehende Beratung bei der Verwendung derselben, freundlichst danken. Versprayt wurde jeweils mit einem Turiopinin-halator etwa 1 ccm der frischen, hochvirulenten Kultur, in welch[e] schätzungsweise bis zu vielen hunderttausend Keime enthalten ware[n]. Die Versprayung wurde durch ein Gummiröhrchen in die genannt[e] Glasglocke hinein vorgenommen. Es war also damit zu rechne[n]

daß in dem Schlauch, sowie an der Glaswand und auf dem Boden der Glasglocke schon massenhaft Kokken verloren gingen. Um den Aufenthalt von Kokken in der Glasglocke selbst zu beweisen, stellte ich in derselben Kulturplatten auf, auf denen hernach die Erreger tatsächlich auch wieder gezüchtet werden konnten. Außerdem gelang es mir einmal, in einem Abstrich von den Lungen eines Tieres, das der Versprayung ausgesetzt war, die Pneumokokken unter dem Mikroskop nachzuweisen, wenn auch nur in geringer Menge. Damit war der Beweis erbracht, daß die Pneumokokken auf irgendeinem Wege in die Lungen des Tieres gelangt sein müssen. Der Weg, den eine solche Infektion nimmt, ist ja auch ziemlich belanglos, denn es steht gar nicht fest, daß beim Zustandekommen einer menschlichen Pneumonie der Infektionsweg die Luftwege sein müssen. Es muß auch der Lymph- und der Blutweg berücksichtigt werden.

Zu den Versuchen wurden, wie bereits erwähnt, ausschließlich Meerschweinchen verwendet. Hierbei ging ich von folgender Überlegung aus. Meerschweinchen bekommen nur selten eine kruppöse Pneumonie. Setzt nun die Thomasmehlinhalation eine solche Schädigung, wie wir sie etwa annehmen bei der Entstehung einer Thomasmehlpneumonie beim Menschen, so werden wohl diese Tiere bei weitgehendst den menschlichen Verhältnissen gleichgesetzten Versuchsverhältnissen im Bezug auf Inhalation (Schädigung) plus Infektion (Versprayung) öfter eine kruppöse Pneumonie bekommen als dies der Fall wäre nur bei Staubinhalation bzw. nur bei Pneumokokkeninhalation. Um nun auch hier wieder Fehlerquellen, wie sie durch die Eigenart der Reaktion der Versuchstiere gegeben sein könnten, weitgehendst auszuschalten, verwendete ich bei den Versuchen möglichst gleichalterige, gleichstarke, gleichfarbige und nur gesunde Tiere.

Nach längeren Vorversuchen konnte ich auf diese Art und Weise mit den Versuchen beginnen. Die Hauptversuche erstrecken sich auf 16 Tiere, wovon 6 Tiere nur Staub inhalierten, 6 weitere Tiere bekamen Staub mit nachfolgender Pneumokokkenversprayung Von den 6 letzteren Tieren erhielten wieder 4 mit je einem Kontrolltier zusammen die Pneumokokkeninhalation. Die Kontrolltiere sind durchaus gesunde Meerschweinchen, die keinerlei Staub erhalten haben und die zur Kontrolle der Wirkung der Pneumokokkenversprayung beim nicht geschädigten Tiere den geschädigten Tieren (Staubinhalation) beigesetzt wurden. Nach Spontantod oder Tötung wurden die Tiere seziert. Die Lungen wurden dann in Alkohol fixiert. In Formalin durfte dies nicht geschehen, weil Formalin den phosphorsauren Kalk aus den Lungen mehr oder weniger herauslöst (durch seinen Ameisensäuregehalt?). Die in Alkohol fixierten Lungen wurden später in Paraffin eingebettet und entsprechend geschnitten und gefärbt. Im nachfolgenden die einzelnen Versuche in ihrem Verlauf und die mikroskopischen Befunde:

Meerschweinchen 1. Staubinhalationsdauer rund 20 Stunden im Verlaufe von 3 Tagen. Spontantod. **Makroskopisch** auf der

Lungenoberfläche einige rote, stecknadelspitzfeine Pünktchen. Auf dem Lungenschnitt Staubinfiltration oder pneumonische Affekte makroskopisch nicht zu erkennen. **Mikroskopisch:** Pigment (Thomasmehl) deutlich erkennbar bei H. E. Färbung und bei Eisenreaktion im Lumen der Alveolen und in den Alveolarwänden, ob intrazellulär gelagert, nicht sicher zu erkennen. Bei spezifischer Reaktion auf phosphorsauren Kalk ist das Pigment deutlich intrazellulär zu erkennen: In Alveolarepithelien, in den Wandungen der Alveolen, sowie im sonstigen Interstitium. Reichlich Pigment auch in der Schleimhaut der Bronchien. Die ganzen Lungen zeigen eine starke Hyperämie, vereinzelt bronchopneumonische Herde mit Leukozyteneinlagerungen und abgeschilferten Alveolarepithelien, häufig peribronchial gelagert. An anderen Stellen Atelektase des Lungengewebes mit kollabierenden Alveolarwänden. Die Bronchialschleimhaut auch entzündlich infiltriert, vor allem anscheinend mit Leukozyten. Im Interstitium entzündliche Infiltrate, vorwiegend mit plasmazellartigen Einlagerungen. Keine Lymphozytenherde. Lungenarterien dickwandig, teilweise bis zur Verlegung des Lumens kontrahiert, fast immer leer.

Meerschweinchen 2. Staubinhalationsdauer rund 60 Stunden in 12 Tagen. Im Verlaufe der Staubinhalation ist das Tier stark abgemagert. Wurde dann getötet. **Makroskopisch** ist die Lungenoberfläche grau getüpfelt, die Lungenränder größtenteils emphysematös gebläht. Auf dem Lungenschnitt ebenfalls grauweiße Tüpfelung. **Mikroskopisch:** Pigment hauptsächlich intrazellulär in den Alveolarwandungen, aber auch in den Alveolarepithelien, stellenweise auch im Lumen von Bronchiolen, nicht dagegen in größeren Septen. Multiple bronchopneumonische Herde, vor allem peribronchial, aber auch interstitielle Infiltrate vor allem um große Bronchien. Bronchialschleimhaut meist auch entzündet infiltriert, hie und da katarrhalisch-eitriges Sekret enthaltend. In den bronchopneumonischen Herden vor allem Leukozyten, Abschilferung von Alveolarepithelien, diesmal geringer. Kein entzündliches Ödem. Arterien dickwandig, fast ohne Lumen, leer. Keine ausgesprochene Hyperämie. Alveolarwände stellenweise verdickt. In den Alveolarwänden eosinophile Leukozyten in mäßigen Mengen, finden sich auch im Lumen von Bronchien. Geringes Randemphysem. Trachealschleimhaut durchsetzt von reichlich eosinophilen Leukozyten. Oberflächliche Schleimhaut in Nekrotisierung begriffen.

Meerschweinchen 3. Staubinhalationsdauer rund 90 Stunden im Verlauf von 14 Tagen. Tier stark abgemagert. Dann getötet. **Makroskopisch** bieten die Lungen denselben Befund wie die beiden ersten Tiere. Trachea und Bronchien erscheinen reizlos. Eine Röntgenaufnahme dieses Tieres vor und nach der Staubinhalation läßt an den Lungen keinerlei Veränderung erkennen. **Mikroskopisch:** Der Befund ist im wesentlichen der gleiche wie bei 2, jedoch treten die eosinophilen Leukozyten wesentlich zurück.

Meerschweinchen 4. Staubinhalationsdauer rund 10 Stunden in 2 Tagen. Dann Spontantod. Eine Röntgenaufnahme des Tieres nach der Staubinhalation zeigt an den Lungen nichts besonderes. **Makroskopisch** ist der Lungenbefund wieder gekennzeichnet durch vereinzelte feine graue bis rötliche Pünktchen sowohl auf der Lungenoberfläche wie auch auf dem Lungenschnitt. **Mikroskopisch:** Pigment reichlich, vor allem in den Alveolarwänden, hier fleckförmig stark gehäuft, dann als kleine Kleckse imponierend. Hyperämie nicht ganz so stark wie bei 1, also reichlich. Um die meisten hyperämischen Gefäße Leukozytenmantel. In einigen kleineren Gefäßen deutliche Leukozytose zu erkennnen. Um kleinere Bronchiolen herum ebenfalls leukozytäre Infiltrate. In einzelnen größeren Bezirken reichlich entzündliches Ödem, in dem abgeschilferte, zum Teil stark mit Pigment beladene Alveolarepithelien schwimmen. Stellenweise auch feinfädiges Fibrin erkennbar ohne wesentliche Zellbeimengungen. Leukozyten treten an diesen Stellen zurück und sind nur peribronchial deutlich. Alveolarwände stellenweise etwas aufgetrieben. Schleimhaut in den Bronchien nicht gefältelt, in Abschilferung begriffen, im Lumen eiweißreiche Flüssigkeit mit reichlich Leukozyten und mit zum Teil pigmentbeladenen Epithelien. Eosinophile treten zurück. Kein Randemphysem. Die kleinen Arterien sind sehr dickwandig, Lumen ganz eng, meist leer.

Meerschweinchen 5. Staubinhalationsdauer 50 Stunden im Verlaufe von 21 Tagen. Wurde dann getötet.

Makroskopisch der Befund der gleiche wie bei 1. **Mikroskopisch:** Pigment reichlich in den Alveolarwänden gelegen in Riesenzellen und in großen Histiozyten. Dagegen weniger in Alveolarlumen und Alveolarepithelien. Nur ganz geringe bronchopneumonische Herde in unmittelbarer Nähe von Bronchiolen mit relativ viel abgeschilferten Alveolarepithelien. Einzelne Riesenzellen auch in Alveolarlumen. Leukozytenmäntel um Gefäße. Entzündliches, häufig hämorrhagisches Ödem, stellenweise mit eingelagerten, zum Teil pigmentbeladenen Alveolarepithelien. Blutaustritt in die Alveolen mit Ödem. Stellenweise auch hämorrhagische Nekrosen, zumal unter der Pleura. In den Bronchien abgeschilferte, pigmenthaltige Epithelien und Leukozyten, außerdem Blut. Mäßig starke Hyperämie. Arterien dickwandig, stark kontrahiert, meist leer.

Meerschweinchen 6. Staubinhalationsdauer rund 50 Stunden im Verlauf von 21 Tagen. Wurde dann getötet. **Makroskopisch** waren in den Lungen luftleere feste Herde zu bemerken, rechts ein ganzer Lappen so verändert. **Mikroskopisch:** Pigment meist intrazellulär und zwar spärlich in den Alveolarepithelien und nur gering in Histiozyten und in Riesenzellen. In dem nicht infiltrierten Gebiet deutliche interstitielle Infiltrate, dadurch Alveolarwandung deutlich verdickt. In anderen größeren Bezirken entzündliches Ödem mit reichlicher Abschilferung von Alveolarepithelien, die teilweise

pigmenthaltig sind, darunter aber auch Leukozyten und Erythrozyten
Nur vereinzelt peribronchiale Infiltrate, aber deutlicher Leukozyten-mantel um die Gefäße. Im Lumen der Bronchien wieder reichlich abgeschilferte Epithelien, Erythrozyten und eiweißreiche Flüssigkeit darunter auch einige pigmenthaltige Alveolarepithelien. Hyperämie nicht stark ausgeprägt. Arterien dickwandig, stark kontrahiert, leer. Der infiltrierte Lappen: Pigmentgehalt deutlich vorhanden, teils in Riesenzellen, teils in Histiozyten, zum Teil auch in abgeschilferten Alveolarepithelien. Es besteht das Bild einer konfluierenden Bronchopneumonie, die stellenweise hämorrhagisch ist. Einerseits mehr Herde mit überwiegendem Leukozytengehalt, andererseits abe auch deutliche hellere Herde, die aus abgeschilferten Alveolar-epithelien mit wechselndem Staubgehalt bestehen. Es scheinen auch abgeschilferte pigmenthaltige Riesenzellen in den Lumen zu liegen In beiden Lungen keine Eosinophilen. Bronchialschleimhaut leu-kozytär infiltriert, das Lumen derselben enthält abgeschilferte Epi-thelien und Leukozyten mit Zerfallserscheinigungen. In den Bron-chiolen dadurch das Lumen ganz ausgefüllt. Kein sicheres Fibrin Arterien dickwandig. Lumen sehr eng, meist leer.

Meerschweinchen 7. Staubinhalationsdauer 45 Stunden innerhalb 8 Tagen. Anschließend Pneumokokkenversprayung. 1 Tag später Spontantod. Auf einem Abstrich von der Lungenoberfläch waren im gefärbten Präparat die Pneumokokken unter dem Mikro-skop nachweisbar. **Makroskopisch** auf den Lungen und auf den Lungenschnitten wieder feine helle bis rötliche Tüpfelchen in reichliche Anzahl. **Mikroskopisch:** Pigment größtenteils intrazellulär ge-legen, teils in Alveolarepithelien, teils auch in Histiozyten in de Alveolarwandung. Deutliche Hyperämie, stellenweise, vor allem subpleural mit kleineren Blutungen, in deren Bereich die Kernfärb-barkeit fehlt. Sehr häufig hämorrhagisches Ödem. Außerdem fleckförmig, entzündliches Ödem mit reichlich abgeschilferten, teilweis mit Pigment beladenen Alveolarepithelien. Leukozyten nur spärlich große Zellen vorhanden, aber keine Riesenzellen. Vereinzelt klein bronchopneumonische Herde. Die Schleimhaut der Bronchien i teilweise entzündlich durchsetzt, das Lumen der Bronchien ausgefüll mit eiweißhaltiger Flüssigkeit, in der wieder Alveolarepithelie schwimmen, die zum Teil mit Pigment beladen sind, und etwa weniger Leukozyten. An manchen Gefäßen kleiner Leukozytenmante Arterien dickwandig, des öfteren das Lumen ganz verschlossen. Kein Eosinophilen. Randemphysem vorhanden.

Meerschweinchen 8. Staubinhalationsdauer 45 Stunde innerhalb 8 Tagen. Anschließend Pneumokokkenversprayung. 1 Ta später Spontantod. Der **makroskopische** Befund ist derselbe wie bei 7 **Mikroskopisch:** Bronchopneumonische Herde ebenso deutlich un zahlreicher als bei 7. Starker Desquamativkatarrh in ausgedehnte Lungenbezirken, im übrigen ähnelt das Bild stark dem vorhergehende Pigment besonders deutlich im abgeschilferten Alveolarepithelie

Hyperämie nicht so stark. Arterien deutlich dickwandig und stark kontrahiert, Lumen leer. Eosinophile reichlicher, insgesamt gering. Reichlich Riesenzellen in ungleichmäßiger Verteilung, zum Teil im Interstitium, zum Teil aber auch im Alveolarlumen liegend, wo sie auch Pigment enthalten. In einzelnen Alveolarlumina auch wieder ein feinfädiges Netzwerk von Fibrin.

Meerschweinchen 9. Staubinhalationsdauer rund 30 Stunden im Verlaufe von 8 Tagen. Dann Pneumokokkenversprayung. Wurde nach 4 Tagen getötet. Der **makroskopische** Lungenbefund ist der gleiche wie bei 7. **Mikroskopisch:** Pigment meist intrazellulär sowohl in abgeschilferten Alveolarepithelien als auch in großen Histiozyten. Im Interstitium Riesenzellen nicht zu erkennen. Man hat den Eindruck, daß das Pigment fleckförmig stärker angehäuft ist. An diesen Stellen auch im Lumen der Alveolen Ödem mit abgeschilferten pigmenthaltigen Alveolarepithelien. An anderen Stellen finden sich deutliche bronchopneumonische Herde mit reichlich eosinophilen Leukozyteninfiltraten: eosinophile Bronchopneumonie. In den Bronchien Epitheldesquamation, starke Fältelung der Schleimhaut, im Lumen derselben Ödem, mit abgeschilferten, pigmenthaltigen Alveolarepithelien und reichlich eosinophilen Leukozyten. Interstitien nicht wesentlich verdickt und wenig infiltriert. Um die Gefäße geringe Leukozytenmäntel. Arterien dickwandig, nicht stark kontrahiert. Kein Emphysem, keine Atelektase. Einzelne subpleurale Blutungen. Keine besondere Hyperämie.

Meerschweinchen 10. Staubinhalationsdauer rund 30 Stunden innerhalb 8 Tagen. Dann Pneumokokkenversprayung. Wurde nach 4 Tagen getötet. Der **makroskopische** Befund ist wieder wie bei 7. **Mikroskopisch:** Ähnlicher Befund wie bei 9 mit geringen und kleinen bronchopneumonischen Herden, welche keine Eosinophilen enthalten. Stärkeres Ödem. Eosinophile nur im Interstitium. Ebenso reichlich subpleurale Blutungen.

Meerschweinchen 11. Ging nach kurzer Inhalationsdauer anscheinend an einer Stallseuche zugrunde, weshalb ich auf die Verwertung der Lungen verzichtete. **Makroskopisch** boten die Lungen keinen Unterschied im Vergleich zu 7.

Meerschweinchen 12. Staubinhalationsdauer 15 Stunden innerhalb 4 Tagen. Dann Pneumokokkenversprayung. Wurde nach 5 Tagen getötet. **Makroskopisch** waren in den rechten Lungen ausgedehnte Bezirke infiltriert. Die übrigen Lungen boten denselben Befund wie 7. **Mikroskopisch:** Die linken Lungen: Pigment intrazellulär und extrazellulär in den Alveorlarwänden, nur spärlich in den Epithelien. Riesenzellen nicht zu finden. Alveolarwände deutlich verdickt, zellreich. Geringe perivasale und peribronchiale Leukozyteninfiltrate. Schleimhaut der Bronchien stark gefältet, im Lumen derselben stellenweise eiweißhaltige Flüssigkeit mit pigmenthaltigen abgeschilferten Epithelien, an anderen Stellen wieder mehr Leukozyten. Ziemlich reichlich Eosinophile. In den Schleimhautgefäßen

der Bronchien Leukozytose. An anderen Stellen das Bild de Desquamativkatarrhs mit reich abgeschilferten Epithelien, einige Leukozyten, Ödem und besonders auffallend viel Eosinophile: Rechte Lungen: Hier das Bild einer deutlich konfluierenden Broncho pneumonie, fast ausschließlich mit leukozytären Infiltraten in de Alveolen, dazwischen Partien mit eiweißreichem Ödem und abge schilferten Alveolarepithelien. Eosinophile hier etwas wenige Fibrin nicht vorhanden. Das Aussehen der Pneumonie ist ziemlic homogen. Bronchialschleimhaut stark zellig durchsetzt und entzündlic infiltriert. Ebenfalls in den Interstitien diese Erscheinung. In übrigen ist der Befund wie links.

Meerschweinchen 13. Staubinhalationsdauer 15 Stunde innerhalb 4 Tagen. Dann Pneumokokkenversprayung. Wurde späte getötet. **Makroskopisch** ist der Lungenbefund wie bei 7. **Mikroskopisch:** Pigment in der Hauptsache im Interstitium, sowi intrazellulär wie auch extrazellulär, aber auch wieder deutlich in de Alveolarepithelien. Keine Riesenzellen, Eosinophile gering. Da Bild wird beherrscht von einer deutlichen Verdickung der Alveola wände mit Zellinfiltraten, darunter auch kleine bronchopneumonisch Herde, vor allem aus Leukozyten bestehend. An anderen Stelle wiederum vorwiegend das Bild eines Desquamativkatarrhs mit ent zündlichem Ödem und abgeschilferten Alveolarepithelien, die teilwei Pigment enthalten. Bronchialschleimhaut stellenweise stark gefältet, nich infiltriert, im Lumen der Bronchien Leukozyten, in größeren Bronchie abgeschilferte, pigmenthaltige Alveolarepithelien. Gefäße dickwandi Lumen eng, meist leer. Größere Arterien haben weites Lumen Mäßige Hyperämie.

Meerschweinchen 14. Staubinhalationsdauer 15 Stunde innerhalb 4 Tagen. Dann Pneumokokkenversprayung. Wurde getöte **Makroskopisch** war der Befund wie bei 7. Die Organe ginge leider später verloren, weshalb die histologische Auswertung unter bleiben mußte.

Meerschweinchenkontrolltier 9. (erhielt mit Meerschweinche 9 zusammen die Pneumokokken). Die Pneumokokkenversprayun dauerte etwa ½ Stunde, wie dies bei allen Tieren der Fall wa Wurde 4 Tage später getötet. **Makroskopisch** auf Lungenoberfläch sowie auf Lungenschnitten feinste rote Pünktchen. **Mikroskopisch** Keine besonderen Veränderungen, im wesentlichen normale Lunge Stellenweise Alveolarwände verdickt und anscheinend zellreiche Arterien hier auch recht dickwandig und mit engem Lumen.

Meerschweinchenkontrolltier 10. Pneumokokkenversprayun Wurde 4 Tage später getötet. **Makroskopisch** derselbe Befund w bei Kontrolltier 9. **Mikroskopisch:** Im allgemeinen der Befun der gleiche wie beim vorhergehenden Tier, nur hier perivasale un peribronchiale Infiltrate stärker, darunter auch Leukozyten. Interstiti manchmal verdickt, zellreicher. In den Bronchiallumen hie und d Ödem und Epithelabschilferung mit Leukozyten.

Meerschweinchenkontrolltier 12. Pneumokokkenversprayung. Wurde 4 Tage später getötet. Der **makroskopische** Befund wie bei Kontrolltier 9. **Mikroskopisch:** Deutliche bronchopneumonische Herde, zum Teil mehr leukozytär, zum Teil mit reichlichen abgeschilferten Alveolarepithelien, letztere Veränderungen überwiegen. Stellenweise Hämorrhagien, an anderen Stellen starkes entzündliches Ödem mit Epithelien. Keine Riesenzellen, aber ziemlich viele Eosinophile. Bronchien in der Regel weit, nur hie und da Schleimhaut gefältet. Arterien meist mit deutlichem Lumen und Blutgehalt, aber stellenweise auch gering kontrahiert.

Meerschweinchenkontrolltier 13. Pneumokokkenversprayung. Wurde 4 Tage später getötet. **Makroskopisch** wie bei Kontrolltier 9 **Mikroskopisch:** Geringe katarhalisch-eitrige Bronchiolitiserscheinungen mit peribronchialen, bronchopneumonischen Herden (Leukozyten), sonst ebenso breite Alveolarwände ohne Infiltrate, jedoch viel schmäler als beim zugehörigen Tier mit Staub. Keine wesentliche Zellabschilferung. Mäßige Blutfülle. Arterienlumen meist groß, bluthaltig. Bronchialschleimhaut gefältet, ohne Infiltrate. Lumen meist frei.

Überblickt man diese Tierversuche, so erhielten, wie schon vorher kurz erwähnt, 6 Tiere lediglich Staub, nähmlich Tier 1, 2, 3, 4, 5, 6. Sechs weitere Tiere erhielten Staub und anschließend Pneumokokken, 7, 8, 9, 10, 12, 13, vier Tiere aus dieser zweiten Reihe bekamen die Pneumokokken zusammen mit 4 Kontrolltieren, welche die Bezeichnungen Meerschweinchenkontrolltier 9, 10, 12, 13 tragen, entsprechend der Nummer des Tieres, dem sie jeweils beigesetzt waren. Die Inhalationsdauer erstreckte sich bei den verschiedenen Tieren auf Zeiten von 10—90 Stunden bei einer Gesamtversuchsdauer von 2—22 Tagen. 4 Tiere sind spontan eingegangen, alle übrigen wurden mit Chloroform getötet.

Die makroskopischen Sektionsveränderungen an den Lungen, soweit solche überhaupt vorhanden waren, zeigten fast immer denselben Befund, nämlich feine, hellgraue bis rötliche Tüpfelung sowohl auf den Lungenoberflächen als auch auf den Lunzenschnitten. Bei 6 und 12 konnte man ganze Lappen infiltriert sehen, also schon mit bloßem Auge tatsächlich pneumonische Prozesse erkennen.

Bevor ich nun auf die histologischen Befunde und ihre Auswertung eingehe, erscheint es mir notwendig, erst einen kurzen Überblick über die normale Histologie der Meerschweinchenlunge zu geben, wie sie in dem Buch von J a f f e, „Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere", beschrieben sind und ich dieselben auf Grund eigener Beobachtung bestätigt fand.

Das histologische Bild einer gewöhnlichen Meerschweinchenlunge macht einen sehr dichten Eindruck infolge starken Zellreichtums der Alveolarwände einerseits, manchmal aber auch vorgetäuscht durch atelektatische Bezirke. Außerdem finden sich in der Meerschweinchenlunge viele lymphoide Herde, vor allem perivaskulär und peribronchial, die auf alle möglichen Reize hin mit starker

Wucherung antworten können. Ob der Reiz nun rein mechanisch oder bakteriell ist, soll dabei gar keine Rolle spielen (J a f f e). Daher kommt es auch, daß man in der Meerschweinchenlunge fast nie eine Entzündung findet, die für einen bestimmten Erreger charakteristisch wäre. Beim Bestehen bronchopneumonischer Herde können diese Lymphzyteninfiltrate so sehr wuchern, daß sie breite Ränder und Ringe um Gefäße und Bronchien bilden. Ferner finden sich in der Meerschweinchenlunge schon normal adventitielle Zellanhäufungen aus reichlichen polymorphkernigen Leukozyten mit eosinophiler Körnelung. Die kleinen Arterien sind gewöhnlich sehr dickwandig und haben dadurch ein verhältnismäßig enges Lumen. Oft sind die Arterien auf dem Schnittpräparat auch kontrahiert. Lymphgefäße sind gewöhnlich nur in entzündeten Lungen zu sehen als richtige Lumen. Normaliter sind sie kollabiert und kaum zu erkennen. Der Bakteriengehalt der normalen Lunge ist nur sehr gering. Angelegte Gewebskulturen vor allem aus den peripheren Partien sind gewöhnlich steril. Kreislaufstörungen in der Meerschweinchenlunge sind wenig beobachtet und sollen angeblich nur eine untergeordnete Rolle spielen (J a f f e). Entzündliche Erscheinungen in den Lungen der Meerschweinchen sind sehr häufig und zwar in Form von kleinen bronchepneumonischen Herden. Sehr selten sind interstitielle Pneumonien. Die Fränkelschen Diplokokken erzeugen beim Meerschweinchen eitrige, herdförmige Entzündungen in den Lungen. Emphysem wird gelegentlich vorgetäuscht, wird aber häufig bei Entzündungen als vikariierendes Emphysem beobachtet.

Bei den Tieren, die nur Staub erhielten, wäre über die histologischen Ergebnisse bezüglich der Lokalisation des Pigmentes zu sagen, daß dasselbe bei kurzer Versuchsdauer (1, 4) hauptsächlich extrazellulär im Lumen der Alveolen, aber auch im Interstitium vorkommt, bei längerer Versuchsdauer dagegen mehr intrazellulär (2, 3, 5, 6), vor allem dann im Interstitium gespeichert in Histiozyten und in Riesenzellen. Die relative Kürze der Versuchsdauer überhaupt läßt also den Schluß zu, daß es zu einer ziemlich raschen Resorption des Mehles in den Lungen kommt. Ferner reagiert der Körper wie beschrieben, bei entsprechend langer Inhalationsdauer bzw. bei genügend aufgenommener Mehlmenge deutlich durch die eigenartige Bildung von Riesenzellen, die scheinbar teilweise epithelialer, in der Hauptsache aber wohl mesenchymaler Herkunft (Interstitium) sind.

Vereinzelt wurden bei den Tieren Emphysem (2, 3) und Atelektasen (1) beobachtet. Diese Atelektasen sind als besonderer Befund nicht zu werten, das Emphysem kann wohl sicher als eine mechanische Wirkung des Staubes gedeutet werden im Sinne einer Staubverlegung kleinerer Bronchien und dadurch entstehendes vikariierendes Randemphysem. Von Bronchialkrämpfen, wie sie gelegentlich als Ursache für Emphysem angesehen wurden, ist in den vorliegenden Befunden nichts zu sehen. Das Gefäß-System zeigt schon bei kurzer

Versuchsdauer lebhafte reaktive Erscheinungen. Dies zeigt eine starke Hyperämie im Versuche 1 und 4. Bei längerer Versuchsdauer (2, 3, 5, 6) nimmt die Hyperämie scheinbar ab. Ödem kann schon nach kurzer Versuchsdauer auftreten (4), aber auch fehlen (1), bei längerer Versuchsdauer ergibt sich das nämliche Bild, bei Versuche 2 und 3 kein Ödem, bei Versuch 5 und 6 Ödem. Ähnlich verhält es sich auch mit dem Auftreten von Hämorrhagien, die keinerlei Abhängigkeit von der Versuchsweise erkennen lassen. An den kleinen Arterien waren die Wände sehr dick, mit stellenweise gewulsteter Muscularis (1, 4), das ganze Lumen eng und meist leer. Bei längerdauernder Staubinhalation waren diese Erscheinungen auch noch recht deutlich ausgeprägt aber vielleicht etwas schwächer (2, 3, 5, 6). Diese Erscheinungen sind mit Vorsicht zu bewerten, da sie in Form von Spasmen der kleinen Arterien auch in der normalen Lunge der Meerschweinchen vorkommen. Immerhin sind diese Vorgänge in den vorliegenden Lungen im Vergleich zur normalen Meerschweinchenlunge noch wesentlich stärker, gleichmäßiger und häufiger. Wahrscheinlich sind diese Erscheinungen an den Arterien als Abwehrreaktion des Gefäßapparates gegen toxische Einflüsse des Staubes aufzufassen. Leukozyten finden sich bei jeder Versuchsdauer in Form von perivasalen und peribronchialen Leukozytenmänteln (4, 5, 6), in bronchopneumonischen Herden (1, 2, 3, 4, 6), auch im Ödem, im Lumen von Bronchien (4, 5), und als Leukozytose in Gefäßen (4), sowie in entzündeter Bronchialschleimhaut (1). So findet man fast immer reichlich leukozytäre Abwehrvorgänge je nach Reaktionsfähigkeit der einzelnen Tiere.

An dieser Stelle wäre zu erwähnen, daß die beim Meerschweinchen an und für sich häufig vorkommenden Lymphozyteneinlagerungen in den Lungen auch in den vorliegenden Lungen zu beobachten sind, jedoch ohne krankhafte Vermehrung.

Die Erscheinung der Eosinophilen wurde meist beobachtet, bewegt sich aber meist noch im Rahmen normaler Werte. Bei kurzer Versuchsdauer (1, 4) scheinen Desquamativbronchopneumonien noch vorzuherrschen, während bei längerer Versuchsdauer das Bild vorwiegend von echten bronchopneumonischen Herden mit reichlich Leukozyteneinlagerungen beherrscht wird (2, 3, 5, 6). Es reagiert also die Lunge auf den Staub zunächst in der Hauptsache mit katarrhalischen Erscheinungen. Interstitielle Entzündungen, die beim Meerschweinchen an sich recht selten auftreten, sind in den vorliegenden Lungen sehr häufig beobachtet worden (1, 2, 3, 4, 5, 6). Die frühzeitigen, akuten, interstitiellen Entzündungen scheinen daher eine besondere Reaktionsform der Meerschweinchenlunge auf das Mehl darzustellen. Sie traten auf vor allem in Form von Leukozytenmänteln um die kleineren interstitiellen Gefäße und in Form von Zellvermehrung in den Interstitien. Bei etwas längerer Staubeinwirkung kam es auch zu einer deutlichen Speicherung des Mehles in vermehrten Histiozyten und in Riesenzellen im Interstitium. Fibrin wurde in Form von feinfädigem Netzwerk in geringer

Menge in den bronchopneumonischen Herden beobachtet (4, 8). Vergleicht man mit den Befunden der Tiere, die nur Staub inhaliert haben, die Befunde der Tiere, die Staub und außerdem Pneumokokken erhielten, so kann man zunächst feststellen, daß die Lokalisation des Pigmentes in derselben Form vorhanden ist. Über Atelektasen und Emphysem kann auch nichts Neues berichtet werden. Die lebhaften reaktiven Erscheinungen am Gefäß-System sind ebenso deutlich ausgeprägt bei den Tieren der zweiten Versuchsreihe. Die Stärke der Hyperämie wechselt, ist aber immer deutlich vorhanden. (7, 8, 9, 10, 12, 13). Verminderung der Hyperämie bei längerer Versuchsdauer hier nicht deutlich, wenn auch angedeutet (7, 8). Ödem in allen Fällen auch reichlich vorhanden, es scheint konstanter und reichlicher vorzukommen als bei den Tieren, die nur Staub inhaliert haben. Hämorrhagien auch immer vorhanden, vor allem subpleural (7, 8, 9, 10), etwas geringer in den Lungen selbst (12, 13). Auch die Hämorrhagien scheinen etwas konstanter und reichlicher vorzukommen, als bei den Tieren, die nur Staub inhaliert haben. Nicht ganz so eindeutig verhalten sich die Arterien, z. B. sind die Erscheinungen bei 9, 10, 12 gar nicht recht deutlich, bzw. fehlen ganz. Eine Deutung für dieses Verhalten kann ich nicht geben. Vielleicht darf man aber annehmen, daß es bei diesen Tieren durch die Pneumokokken zu einer Gefäßwandschädigung kommt, die all die vorgenannten Erscheinungen bzw. das Verhalten der kleinen Arterien erklärt. Die Beteiligung der Leukozyten an den entzündlichen Vorgängen erscheint bei den Tieren der zweiten Versuchsreihe etwas lebhafter als bei den Tieren, die nur Staub inhaliert haben, im übrigen ist der Befund, soweit er die Leukozyten betrifft, der gleiche. Eine Ausnahme macht der Fall 9. Hier finden sich im Exsudat reichlicher bronchopneumonischer Herde außerordentlich viel eosinophile Leukozyten, sodaß geradezu von einer „eosinophilen Bronchopneumonie“ gesprochen werden kann. Im übrigen ist das Bild der entzündlichen Vorgänge an den Alveolen, in den Interstitien und in den Bronchien ähnlich dem Bilde, wie es bei den Tieren der ersten Versuchsreihe gesehen wurde. Man glaubt auch hier bei kürzerer Versuchsdauer (12, 13) mehr katarrhalische Erscheinungen zu sehen, während es bei längerer Versuchsdauer zweimal sogar zum Befallensein ganzer Lappen (6, 12) in Form von konfluierenden Bronchopneumonien gekommen ist. Die Beteiligung der Interstitien erscheint auch stärker vor allem bei kurzer Versuchsdauer (12, 13) und scheint mit längerer Versuchsdauer geringer zu werden. Die Riesenzellen finden sich auch bei diesen Tieren nur bei genügend langer Versuchsdauer. Fibrin fand sich in geringer Menge ebenfalls in Form eines feinfädigen Netzwerkes bei 8. Die Veränderungen in den Bronchien weichen nicht wesentlich von den erstbeschriebenen ab.

Insgesamt betrachtet, zeigen die Lungen der Meerschweinchen, die Staub und Pneumokokken erhielten, eine deutlich stärkere Reaktion des Gefäß-Systems, ersichtlich an stärkerer Ödembildung

an mehr Blutungen, an mehr hämorrhagischen Nekrosen und lebhafterer Hyperämie, sowie auch ein stärkeres Hervortreten der bronchopneumonischen Erscheinungen in allen Lungen mit etwas stärkerer Beteiligung leukozytärer Infiltrate. Doch ist es niemals zur Bildung ausgesprochen kruppöser Pneumonien gekommen, was wohl mit der Eigenart der Reaktionsfähigkeit der Lungen der Versuchstiere zusammenhängen dürfte.

Über die Kontrolltiere ist noch zu sagen, daß die Lungen dieser Tiere im wesentlichen keine besonderen Veränderungen bieten. Atelektasen und Emphysem wurden nicht beobachtet. Überall findet sich Hyperämie, zweimal auch Hämorrhagien (Kontrolltier 12 und 13) und Ödem (stärker bei Kontrolltier 12). Die Arterien haben enges Lumen, sind aber immer bluthaltig. Bei Kontrolltier 13 sind die Arterienlumina sogar meist weit und bluthaltig. Eosinophile bei Kontrolltier 9 und 10 wenig, ziemlich reichlich dagegen bei Kontrolltier 12 und 13. Bemerkenswert ist, daß zwei Kontrolltiere (Kontrolltier 12 und 13) deutliche bronchopneumonische Herde aufweisen, bei Kontrolltier 12 mehr vom Aussehen einer Desquamativpneumonie, während die katarrhalischen Erscheinungen bei Kontrolltier 13 zurücktreten. Die Beteiligung der Interstitien an den entzündlichen Vorgängen ist bei den vier Kontrolltieren auf alle Fälle äußerst gering. Auch der Reiz auf die Bronchialschleimhaut bei Pneumokokkenversprayung scheint nur unbedeutend zu sein, da sich auch hier keine nennenswerten Veränderungen finden.

Aus diesen letzteren Versuchen geht hervor, daß bei reiner Pneumokokkenversprayung die entzündlichen Erscheinungen in den Lungen und Luftwegen nur gering sind, jedenfalls weit geringer als bei Staubinhalation, oder gar erst bei kombinierten Versuchen von Staubinhalation plus Pneumokokkenversprayung. Man sieht bei den Kontrolltieren in den Lungen geringe und nicht einheitliche Erscheinungen. Zweifelsohne antworten aber die Meerschweinchen auch auf die Pneumokokkeninhalation mit reaktiven Erscheinungen im Gefäß-System und teilweise auch mit bronchopneumonischen Herden.

Zusammenfassend kann man aus all diesen Tierversuchen folgendes schließen: Bei Inhalation von Tohmasmehl:

1). Kommt es zu einer raschen Resorption des Staubes in den Lungen. Dabei sieht man den Staub bei ganz kurzer Inhalationsdauer noch vorwiegend extrazellulär liegen, während er bei längerer Versuchsdauer fast nur intrazellulär gelagert ist und zwar hauptsächlich in Alveolarepithelien, Histiozyten und Riesenzellen.

2). Antworten die Tiere zunächst mit einer Hyperämie in den Lungen, die dann allmählich abnimmt. Es schließen sich vorwiegend katarrhalische Erscheinungen in den Alveolen und in den Bronchien an, welche bei längerer Versuchsdauer mehr mit ausgesprochen bronchopneumonischen Herden abwechseln.

Schon bei kurzer Versuchsdauer sind lebhafte interstitielle Entzündungen vorhanden, in denen nach einiger Zeit Histiozyten und Riesenzellen auftreten.

3). Beobachtet man eine ausgesprochen starke Kontraktion der kleinen Arterien, die über das Maß des Gewöhnlichen hinausgeht.

Demgegenüber zeigen die kombinierten Versuche mit Staubinhalation plus Pneumokokkenversprayung lediglich eine Steigerung aller reaktiven Vorgänge in den Lungen: Stärkere Ödembildung, mehr Hyperämie und hämorrhagische Nekrosen und lebhaftere bronchopneumonische Erscheinungen bis zum Auftreten von konfluierenden Bronchopneumonien. Bemerkenswert ist hierbei auch eine starke Beteiligung der eosinophilen Leukozyten, die in einem Fall so stark ausgeprägt war, daß man von einer „eosinophilen Bronchopneumonie" sprechen konnte.

Vergleicht man nun die Resultate der in der Literatur vorliegenden tierexperimentellen Arbeiten mit meinen Resultaten, so findet man im wesentlichen eine Bestätigung der in der Literatur vorliegenden Resutate. Erzeugt wurden von mir in den Tierexperimenten ausgesprochene Bronchopneumonien, die stellenweise feinfädiges Fibrin aufwiesen und vereinzelt große Herde bildeten und auch ganze Lungenlappen infiltrierten im Sinne von konfluierenden Bronchopneumonien. Diese Erscheinungen sind in der Literatur durchaus nicht so intensiv und einheitlich angegeben, wie sie in den vorliegenden Versuchen gefunden wurden. Die in meinen Versuchen bei entsprechend langer Staubeinwirkung immer gefundenen Riesenzellen, die teils epithelialer und teils mesenchymaler Herkunft sind, wurden nur von Loeb in seinem oben beschriebenen Versuche gefunden. Weniger Erwähnung finden auch die in den vorliegenden Versuchen fast stets gefundenen sehr lebhaften, akuten interstitiellen Entzündungserscheinungen schon nach kurzer Inhalationsdauer. Chronische Veränderungen im Sinne der Pneumonokoniosen, die Enderlen leider nicht näher beschreibt, fand ich in meinen Versuchen nicht, und dies mag mit der kürzeren Gesamtversuchsdauer bei meinen Tieren zusammenhängen. Nicht erwähnt in der Literatur fand ich auch die lebhaften reaktiven Erscheinungen am Gefäß-System, wie ich sie in meinen Versuchen fast jedesmal beobachtete. Dazu gehören auch die starken Kontraktionen der kleinen Arterien, die bei den Tieren, die nur Staub inhalierten, abnorm stark ausgeprägt waren. Zu erwähnen bleibt noch die in meinen Versuchen betonte, relativ starke Beteiligung der eosinophilen Leukozyten in den Lungen an den entzündlichen Vorgängen, die einmal zu dem bemerkenswerten Resultat einer „eosinophilen Bronchopneumonie" geführt hat, welche Vorgänge ich ebenfalls in der Literatur noch nicht beschrieben fand.

Wenn ich am Schluße dieser Arbeit dieselbe kritisch überblicke, so ist mir klar, daß die kleineren Laboratoriumstiere aus den verschiedensten Gründen nicht geeignet sind zu Versuchen, in denen

die menschlichen Verhältnisse nachgeahmt werden sollen und aus welchen nachträglich Schlüsse gezogen werden sollen, die man vielleicht gerne wieder als geltend für menschliche Verhältnisse annehmen möchte. Ganz abgesehen von den vielen Schwierigkeiten und Fehlerquellen, die sich im Verlaufe jedes Tierversuches ergeben und bei einer relativ geringen Anzahl von Tierversuchen umso stärker ins Gewicht fallen. Unter Berücksichtigung dieser Umstände und in Anbetracht der eigenartigen Reaktion gerade der Meerschweinchen auf Staubinhalationsreize ist es daher nicht verwunderlich, wenn gerade in solchen Versuchen es nichmöglich ist, ein rein differentialdiagnostisches Zeichen zu finden, wches eine scharfe Trennung der Thomasmehlpneumonie von einer gewöhnlichen Pneumonie beim Menschen mit Sicherheit zuließe. Ebenso schwer ist es auch über die Pathogenese der Thomasmehlpneumonie nur aus dem Tierexperiment bindende Schlüsse zu ziehen. Wohl aber ist es möglich die in dieser Arbeit gewonnenen Erfahrungen auszunützen und weitere Versuche mit entsprechenden Tieren und in entsprechender Anordnung durchzuführen. Wenn die Arbeit dazu genügend überzeugenden Anlaß gegeben hat, dann ist ihr Zweck meiner Ansicht nach am besten erfüllt.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. E. Kirch für die Überlassung der Arbeit, für freundliche Beratungen, sowie für die Übernahme des Referats nochmals meinen herzlichen Dank aussprechen.

Auch Herrn Dr. Kunstmann, der zur Zeit I. Assistent am hiesigen Institut ist, danke ich an dieser Stelle herzlich für liebenswürdige Beratung.

Literatur-Verzeichnis.

Arnold, Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase, Vogel, Leigzig, 1885.

Beintker, Ärztliche Merkblätter über berufliche Erkrankungen, 3. Aufl. 1930, Springer, Berlin.

Enderlen, Münchner Medizinische Wochenschrift, Bd. 39, 1892.

Jaffe, Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, Springer, Berlin 1931.

Kolle, Kraus, Uhlenuth, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 3. Aufl., Bd. 4/II.

Lochtkemper, Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, Bd. 54.

Loeb, Zentralblatt für allgem. Pathologie und patholog. Anatom Bd. 6. (Virchows Arch., Bd. 138).

Lubenau, Archiv für Hygiene, Bd. 63.

Opitz, Zentralblatt für gerichtliche u. soziale Medizin, 3. Folge 1919

Parker, Pappenheimer, Zentralblatt für allgem. Pathologi und patholog. Anatomie, Bd. 44.

Potzler, Über die Tohmasmehlpnemonie, Inaugural-Dissert Erlangen 1933.

Lebenslauf.

Am 21. April 1909 wurde ich zu Aumetz in Lothringen als Sohn der Obersteigerseheleute Josef Krekel und Johanna Krekel, geb. Schmitt, geboren. Vier Jahre besuchte ich die Volksschule in Amberg, anschließend war ich 2 Jahre am Humanistischen Gymnasium in Metten und die letzten 7 Jahre am Gymnasium in Amberg. Dann studierte ich Medizin und zwar 2 Semester in Würzburg, 1 Semester in Königsberg und wiederum 2 Semester in Würzburg, wo ich auch die ärztliche Vorprüfung ablegte. Die sechs klinischen Semester studierte ich anschließend in Erlangen, wo ich 1933 das Medizinische Staatsexamen bestand. Anschließend war ich fünf Monate hindurch Medizinal-Praktikant an der Universitäts-Kinderklinik in Erlangen und sieben Monate Medizinal-Praktikant an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Amberg. Von dort kam ich als Assistent an das Krankenhaus St. Barbara in Schwandorf, wo ich nun seit ½ Jahr tätig bin.